

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390672 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.28

(51) Int. Cl. A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.29

(54) СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ПОМОЩИ КОМБИНАЦИИ
ИНГИБИТОРА БРОМОДОМЕНА ВЕТ И ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО
ТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗЫ 2 ТИПА

(31) 63/107,853

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.30

Лебиода Кеннет Юджин, Халлидей

(33) US

Кристофер Росс Армстронг, Хан Азиз

(86) PCT/IB2021/060043

Наим (СА)

(87) WO 2022/091028 2022.05.05

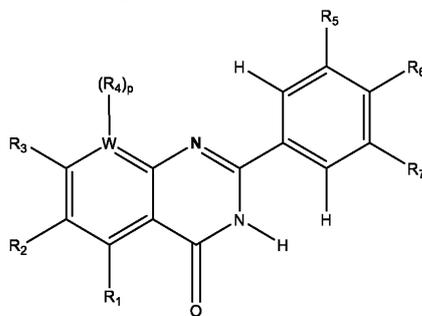
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Нилова М.И. (RU)

РЕСВЕРЛОДЖИКС КОРП. (СА)

(57) В изобретении описаны способы лечения и/или предотвращения болезни почек или связанного с ней нарушения, что определяют по повышению расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2) и соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где переменные формулы I являются такими, как определено в настоящем документе.



A1

202390672

202390672

A1

СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ПОМОЩИ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА БРОМОДОМЕНА ВЕТ И ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗЫ 2 ТИПА

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/107853, поданной 30 октября 2020 г., содержание которой включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

[2] Настоящее изобретение относится к способам улучшения функции почек или способам лечения и/или предотвращения болезни почек или связанного с ней нарушения путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2) и соединения формулы I или Ia или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

[3] По данным Национального почечного фонда расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) является наиболее надежным неинвазивным способом оценки функции почек и стадии хронической болезни почек (ХБП) (Levey and Inker 2016). На основе уровня креатинина в крови, возраста, размера тела и пола пациента врачи могут определить стадию болезни почек и наиболее оптимальный план лечения для повышения вероятности снижения тяжести болезни почек и прогрессирования связанных с ней нарушений. Снижение функции почек является характерным маркером риска смертности. По оценкам примерно 15% взрослых в США имеют некоторую форму ХБП (Hill et al. 2016). Болезнь почек в настоящее время является двенадцатой основной причиной смерти во всем мире. (Vikbov et al. 2020). Значимость указанного бремени болезни дополнительно подчеркивается в недавнем отчете Всемирной организации здравоохранения, который недавно позиционировал ХБП как одно из важнейших неинфекционных заболеваний в мире. В отчете подчеркивается, что ХБП и ухудшение функции почек влияют на несколько других групп пациентов с высоким риском заболеваний и служат в качестве сопутствующих заболеваний при сахарном диабете и гипертонии, а также косвенно влияют на общую заболеваемость и смертность от основных причин смерти, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипертония, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и малярия. Согласно оценкам исследования The Global Burden of Disease, 1,2 миллиона смертей, 19 миллионов лет жизни, скорректированных на инвалидность (DALY), и 18 миллионов лет жизни, потерянных в результате сердечно-сосудистых заболеваний, были непосредственно связаны со снижением скорости клубочковой фильтрации (Kassebaum et al. 2016; Wang et al. 2016). Указанные данные

подчеркивают важность функции почек и, более конкретно, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в качестве маркера риска и смертности.

[4] Таким образом, разработка новых, безопасных и активных при пероральном введении агентов, которые улучшают функцию почек, что определяют по увеличению рСКФ или увеличению наклона кривой рСКФ, остается неудовлетворенной потребностью в дополнении существующего набора средств стандартной терапии, включающего статины, бета-блокаторы, ингибиторы тромбоцитов, регуляторы костного и минерального обмена и недавно представленные ингибиторы натрий-зависимого транспортера глюкозы (называемого в настоящем документе SGLT2). На сегодняшний день доступные виды лечения лишь замедляют снижение рСКФ. Ни одно лечение не демонстрирует увеличения рСКФ или наклона кривой рСКФ у пациентов.

[5] Известно, что увеличение рСКФ или замедление скорости снижения рСКФ у пациентов с ХБП коррелирует с облегчением осложнений, связанных с ХБП, и предотвращением прогрессирования до более тяжелых стадий ХБП (Levey et al 2020).

[6] Сахарный диабет, особенно сахарный диабет II типа (СД2Т), характеризуется хроническим повышенным уровнем глюкозы в крови. Сахарный диабет связан с ХБП в качестве сопутствующего заболевания и несколькими осложнениями, такими как нефропатия (Fowler 2008; Vithian and Hurel 2010; Beckman and Creager 2016; Rangel et al. 2016). Вплоть до 40% взрослых в США с диагностированным СД2Т имеют хроническую болезнь почек, обусловленную диабетической нефропатией, из которых более половины имеют ХБП от умеренной до тяжелой степени (Bailey et al. 2014; Zelnick et al. 2017; Cressman et al. 2018).

[7] Введение ингибиторов SGLT2 обеспечило потенциальный новый способ лечения пациентов с ХБП. Ингибиторы SGLT2 снижают секрецию глюкозы в моче за счет ингибирования натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа и, как было показано, замедляют снижение функции почек у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, сахарным диабетом и хронической болезнью почек (Zinman et al. 2015; Neal et al. 2017; Perkovic et al. 2019; Wiviott et al. 2019). Способность ингибиторов SGLT2 замедлять снижение рСКФ у пациентов с СД2Т изучали в нескольких клинических испытаниях, таких как EMPA-REG OUTCOME для эмпаглифлозина (NCT01131676); программа CANVAS и CREDENCE для канаглифлозина (NCT01032629, NCT01989754 и NCT02065791); и DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534) для дапаглифлозина. Хотя в указанных испытаниях были получены некоторые доказательства замедления снижения функции почек, ни одно из них не продемонстрировало какого-либо повышения рСКФ

или, следовательно, какого-либо улучшения функции почек по сравнению с исходным уровнем (Davidson 2019).

[8] В исследовании DAPA-CKD оценивали эффекты дапаглифлозина у пациентов с ХБП, с сахарным диабетом 2 типа или без него. Хотя данные указанного исследования демонстрировали значимое замедление снижения функции почек, абсолютные значения рСКФ в течение 30 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем составляли -7,15 единиц в группе, получавшей дапаглифлозин, и -9,47 единиц в группе, получавшей плацебо, что свидетельствует о том, что дапаглифлозин способен замедлять снижение функции почек по сравнению с плацебо, но не способен увеличивать рСКФ (Heerspink et al. 2020).

[9] На сегодняшний день ни для одной комбинации средств стандартной терапии хронической болезни почек (включая статины, бета-блокаторы, ингибиторы тромбоцитов, регуляторы костного и минерального обмена и ингибиторы SGLT2) не сообщалось о каком-либо улучшении функции почек у указанных пациентов. В частности, не сообщалось об улучшении функции почек по сравнению с исходным уровнем (проявляющемся в повышении рСКФ) или улучшении наклона кривой функции почек по сравнению с исходным уровнем (проявляющемся в увеличении наклона кривой рСКФ) при помощи любой из указанных молекул ингибиторов SGLT2.

[10] Апабеталон (RVX-208 или RVX000222), соединение формулы I или Ia, представляет собой первый в своем классе ингибитор бромодомена и экстратерминального домена (BET) (BETi), который селективно связывается со вторым бромодоменом белков BET. Белки BET (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT) представляют собой эпигенетические ридеры, которые распознают и связываются с ацетилированными лизинами в гистонах 3 и 4 и в некоторых факторах транскрипции. BET, связанные с гистонами, рекрутируют факторы и элементы аппарата транскрипции к сайтам активаторов и промоторов генов, тем самым способствуя транскрипции ближайших генов. Хроническая болезнь сильно изменяет ландшафт ацетилирования (Chen et al. 2005; Villagra et al. 2010; Bayarsaihan 2011) за счет перемещения белков BET в суперэнхансеры и промоторы генов, участвующих в воспалении, метаболизме липидов и функции сосудов (Huang et al. 2009; Brown et al. 2014; Das et al. 2017). Апабеталон предотвращает транслокацию белка BET, ингибируя транскрипцию генов, вызывающих хронические болезни. Лечение апабеталоном путем направленного воздействия на белки BET характеризуется комплексными эффектами, которые усиливаются в условиях с более выраженной неадаптивной регуляцией BET.

[11] В недавно завершеном клиническом испытании 3 фазы (BETonMACE; NCT02586155) оценивали влияние апабеталона (RVX-208) на MACE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем холестерина ЛПВП (ниже 40 мг/дл для мужчин и ниже 45 мг/дл для женщин) и недавним ОКС (предшествующие 7-90 дней). Все пациенты получали высокоинтенсивное лечение статинами. BETonMACE являлось первым клиническим испытанием хронического введения комбинации ингибитора ВЕТ и ингибитора SGLT2 пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД2Т. В том же клиническом испытании BETonMACE также оценивали влияние монотерапии RVX-208, монотерапии ингибитором SGLT2 и комбинированной терапии, состоящей из RVX-208 и ингибитора SGLT2, на уровни рСКФ у пациентов с СД2Т и недавним ОКС.

[12] До BETonMACE в апостериорном анализе клинических испытаний 2 фазы ASSURE (NCT01067820) и SUSTAIN (NCT01423188) у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², получавших монотерапию RVX-208, наблюдали увеличение рСКФ на 3,4% (p = 0,04 по сравнению с исходным уровнем) по сравнению со снижением на 5,9% в группе, получавшей плацебо (Kulikowski et al 2017). Тем не менее, в ходе дальнейшего клинического анализа в недавно завершеном испытании BETonMACE монотерапия RVX-208 не демонстрировала способность статистически улучшать рСКФ по сравнению с плацебо у пациентов с СД2Т и недавним ОКС (Ray et al. 2020). Во всей популяции пациентов не наблюдали статистически значимых улучшений рСКФ (Ray et al. 2020). Авторы настоящего изобретения также обнаружили в указанном исследовании, что монотерапия ингибитором SGLT2 не приводила к улучшению рСКФ.

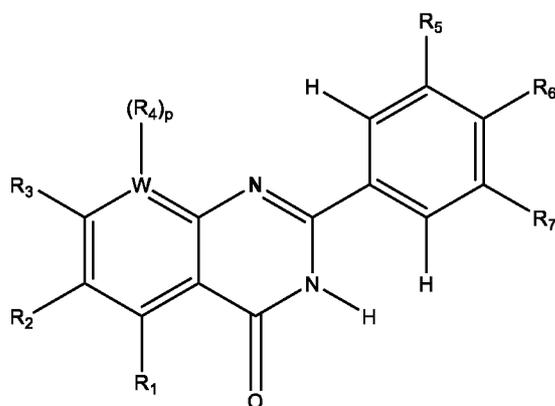
[13] Неожиданно, как подробно описано в примере 2, авторы настоящего изобретения обнаружили, что у пациентов, получавших лечение комбинацией RVX-208 и ингибитора SGLT2, наблюдали выраженное улучшение функции почек, измеряемое посредством рСКФ, по сравнению с лечением любым из видов терапии по отдельности. Обобщение результатов, представленных ниже и в подробном описании результатов в примере 2, демонстрирует, что RVX-208 или ингибиторы SGLT2 сами по себе не улучшали рСКФ у пациентов с недавним ОКС и СД2Т. Тем не менее, при комбинировании апабеталона с ингибитором SGLT2 наблюдали неожиданное и статистически значимое повышение рСКФ, и указанное улучшение превосходило аддитивные эффекты RVX-208 и ингибитора SGLT2, применяемых по отдельности.

[14] Следует отметить, что RVX-208 в комбинации с ингибиторами SGLT2 увеличивал рСКФ с медианного значения 114 мл/мин на исходном уровне до медианного

значения 120 мл/мин при последнем визите в ходе лечения (LVT). Монотерапия ингибитором SGLT2 характеризовалась медианным значением рСКФ 109 мл/мин на исходном уровне и медианным значением рСКФ 110 мл/мин при LVT (*m.e.* наблюдали умеренное увеличение медианного значения рСКФ). Группа, получавшая монотерапию RVX-208, характеризовалась медианным значением рСКФ 97 мл/мин на исходном уровне и медианным значением рСКФ 96 мл/мин при LVT (*m.e.* наблюдали отсутствие повышения медианного значения рСКФ).

[15] Соответственно, техническое решение, предложенное в настоящем изобретении, включает способы лечения и/или предотвращения, включая замедление прогрессирования, болезни почек или связанного с ней нарушения или способы улучшения функции почек, определяемого по повышению расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2) и соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

[16] Соединения формулы I были ранее описаны в патенте США № 8053440, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Соединения формулы I включают:



формулу I

или ее стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

где:

каждый из R₁ и R₃ независимо выбран из алкокси, алкила, amino, галогена и водорода;

R₂ выбран из алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, amino, галогена и водорода;

каждый из R₅ и R₇ независимо выбран из алкила, алкокси, amino, галогена и водорода;

R₆ выбран из amino, амида, алкила, водорода, гидроксила, пиперазина и алкокси;

W выбран из C и N, где:

если W представляет собой N, то p равняется 0 или 1, и

если W представляет собой C, то p равняется 1; и

для W-(R₄)_p, W представляет собой C, p равняется 1, и R₄ представляет собой H, или W представляет собой N, и p равняется 0.

[17] RVX-208 представляет собой типичный пример соединения формулы I.

[18] В некоторых вариантах реализации болезнь почек или связанное с ним нарушение, лечение и/или предотвращение которых осуществляют при помощи способа согласно настоящему изобретению, выбраны из болезни почек, связанной со сниженной рСКФ (*m.e.* <60 мл/мин/1,73 м² ± 10%). В некоторых вариантах реализации болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, также связана с сахарным диабетом (сахарный диабет 2 типа или СД2Т) и связанной с сахарным диабетом болезнью или нарушением, связанным со сниженной рСКФ. В одном варианте реализации болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой хроническую болезнь почек (включая хроническую болезнь почек, которая представляет собой сопутствующее заболевание при сахарном диабете 2 типа). В одном варианте реализации болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой нефропатию (включая диабетическую нефропатию).

[19] В некоторых вариантах реализации лечение и/или предотвращение болезни почек или связанного с ней нарушения при помощи способа согласно настоящему изобретению обеспечивает замедление снижения функции почек, оцениваемое по увеличению наклона кривой рСКФ, например, у субъекта с СД2Т или ХБП.

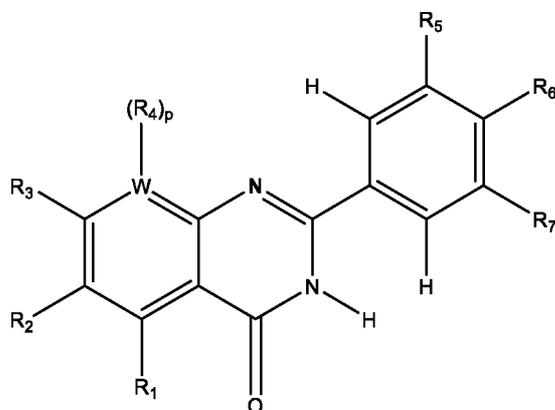
[20] В некоторых вариантах реализации лечение и/или предотвращение болезни почек или связанного с ней нарушения при помощи способа согласно настоящему изобретению обеспечивает улучшение функции почек, определяемого по увеличению наклона кривой рСКФ, например, у субъекта с СД2Т или ХБП.

[21] В некоторых вариантах реализации болезнь почек или связанное с ней нарушение лечат и/или предотвращают при помощи способа согласно настоящему изобретению у субъекта с СД2Т или ХБП.

[22] В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или Ia вводят одновременно с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I вводят последовательно с ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах

реализации соединения формулы I вводят с ингибитором SGLT2 в виде единой композиции. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I и ингибитор SGLT2 вводят в виде отдельных композиций.

[23] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Ia выбрано из



формулы Ia

или ее стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:

каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила и водорода;

R_2 выбран из алкокси, алкила и водорода;

каждый из R_5 и R_7 независимо выбран из алкила, алкокси и водорода;

R_6 выбран из алкила, гидроксила и алкокси;

W выбран из C и N, где:

если W представляет собой N, то p равняется 0 или 1, и

если W представляет собой C, то p равняется 1; и

для W-(R_4)_p, W представляет собой C, p равняется 1, и R_4 представляет собой H, или W представляет собой N, и p равняется 0.

[24] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или Ia представляет собой 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) или его фармацевтически приемлемую соль.

[25] В некоторых вариантах реализации суточная доза соединения формулы I или Ia, или 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных выше соединений составляет 100-300 мг, *например*, 200 мг.

[26] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или Ia вводят один раз в день. В некоторых вариантах реализации указанное соединение вводят два раза в день.

[27] В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ремоглифлозин, ипраглифлозин, бексаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин, лузеоглифлозин, тофоглифлозин или НМ41322.

[28] В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин.

[29] В некоторых вариантах реализации ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин.

[30] В некоторых вариантах реализации суточная доза дапаглифлозина составляет 5-10 мг.

[31] В некоторых вариантах реализации суточная доза дапаглифлозина составляет 5 мг или 10 мг.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[32] На **фигуре 1** представлено сравнение изменения рСКФ от исходного уровня до LVT у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо с ингибиторами SGLT2.

[33] На **фигуре 2** представлено сравнение изменения рСКФ от исходного уровня до LVT у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

[34] На **фигуре 3** представлена матрица межлекарственного взаимодействия, демонстрирующая сравнение изменения медианного значения рСКФ от исходного уровня до LVT у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2 или без них.

[35] На **фигуре 4** представлена матрица межлекарственного взаимодействия, демонстрирующая сравнение изменения среднего значения рСКФ от исходного уровня до LVT у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2 или без них.

[36] На **фигуре 5** представлено сравнение скорости изменения рСКФ (наклона рСКФ) от исходного уровня до LVT у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо с ингибиторами SGLT2.

[37] На **фигуре 6** представлено сравнение скорости изменения рСКФ (наклона рСКФ) от исходного уровня до LVT у пациентов, получавших RVX-208 с ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими RVX-208 без ингибиторов SGLT2.

Определения:

[38] Под термином «необязательный» или «необязательно» подразумевают, что описанное далее событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что настоящее описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда событие или обстоятельство не происходит. Например, «необязательно замещенный арил» охватывает как «арил», так и «замещенный арил», как определено ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо заместителей или схем замещения, которые являются стериически непрактичными, синтетически невыполнимыми и/или по своей природе нестабильными.

[39] Применяемый в настоящем документе термин «гидрат» относится к кристаллической форме со стехиометрическим или не стехиометрическим количеством воды, включенной в кристаллическую структуру.

[40] Термин «алкенил», применяемый в настоящем документе, относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, такому как линейная или разветвленная группа из 2-8 атомов углерода, называемая в настоящем документе (C₂-C₈)алкенилом.

Иллюстративные алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, 2-этилгексенил, 2-пропил-2-бутенил и 4-(2-метил-3-бутен)пентенил.

[41] Термин «алкокси», применяемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, присоединенной к кислороду (О-алкил). «Алкоксигруппы» также включают, но не ограничиваются ими, алкенильную группу, присоединенную к кислороду («алкенилокси»), или алкинильную группу, присоединенную к кислороду («алкинилокси»). Иллюстративные алкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, группы с алкильной, алкенильной или алкинильной группой из 1-8 атомов углерода, называемые в настоящем документе (C₁-C₈)алкокси. Иллюстративные алкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, метокси и этокси.

[42] Термин «алкил», применяемый в настоящем документе, относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду, такому как линейная или разветвленная группа из 1-8 атомов углерода, называемая в настоящем документе (C₁-C₈)алкилом. Иллюстративные алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-

метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил.

[43] Термин «амид», применяемый в настоящем документе, относится к форме $NR_aC(O)(R_b)$ или $C(O)NR_bR_c$, где каждый из R_a , R_b и R_c независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Амид может присоединяться к другой группе через углерод, азот, R_b или R_c . Амид также может являться циклическим, например, R_b и R_c могут объединяться с образованием 3-8-членного кольца, такого как 5- или 6-членное кольцо. Термин «амид» охватывает группы, такие как сульфонамид, мочевины, уреиды, карбаматы, карбаминовая кислота и их циклические версии. Термин «амид» также охватывает амидную группу, присоединенную к карбоксигруппе, например, амид-СООН или соли, такие как амид-СООNa, аминогруппу, присоединенную к карбоксигруппе (например, амино-СООН или соли, такие как амино-СООNa).

[44] Термин «амин» или «амино», применяемый в настоящем документе, относится к форме NR_dR_e или $N(R_d)R_e$, где R_d и R_e независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, карбамата, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероцикла и водорода. Амино может присоединяться к исходной молекулярной группе через азот. Амино также может являться циклическим, например, любые два из R_d и R_e могут объединяться друг с другом или с N с образованием 3-12-членного кольца (*например*, морфолино или пиперидинила). Термин «амино» также включает соответствующую четвертичную аммониевую соль любой аминогруппы. Иллюстративные аминогруппы включают, но не ограничиваются ими, алкиламиногруппы, в которых по меньшей мере один из R_d и R_e представляет собой алкильную группу. В некоторых вариантах реализации каждый из R_d и R_e необязательно может быть замещен гидроксильной группой, галогеном, алкокси, сложным эфиром или амином.

[45] Термин «арил», применяемый в настоящем документе, относится к моно-, би- или другой поликарбоциклической ароматической кольцевой системе. Арильная группа необязательно может быть конденсирована с одним или более кольцами, выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклилов. Арильные группы согласно настоящему изобретению могут быть замещены группами, выбранными из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амина, арила, арилалкила, карбамата, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидроксила, кетона, нитро, фосфата,

сульфида, сульфинила, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида и тиокетона. Иллюстративные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также бензо-конденсированные карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил. Иллюстративные арильные группы также включают, но не ограничиваются ими, моноциклическую ароматическую кольцевую систему, в которой кольцо содержит 6 атомов углерода, называемую в настоящем документе «(C₆)арилом».

[46] Термин «арилалкил», применяемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один арильный заместитель (например, арилалкил). Иллюстративные арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, арилалкилы, содержащие моноциклическую ароматическую кольцевую систему, в которой кольцо содержит 6 атомов углерода, называемую в настоящем документе «(C₆)арилалкиом».

[47] Термин «карбамат», применяемый в настоящем документе, относится к форме R_gOC(O)N(R_h), R_gOC(O)N(R_h)R_i или OC(O)NR_hR_i, где каждый из R_g, R_h и R_i независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Иллюстративные карбаматы включают, но не ограничиваются ими, арилкарбаматы или гетероарилкарбаматы (например, где по меньшей мере один из R_g, R_h и R_i независимо выбран из арила и гетероарила, таких как пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин).

[48] Термин «карбоцикл», применяемый в настоящем документе, относится к арильной или циклоалкильной группе.

[49] Термин «карбоксии», применяемый в настоящем документе, относится к COOH или его соответствующим карбоксилатным солям (например, COONa). Термин «карбоксии» также включает «карбоксикарбонил», например, карбоксигруппу, присоединенную к карбонильной группе, например, C(O)-COOH, или соли, такие как C(O)-COONa.

[50] Термин «циклоалкоксии», применяемый в настоящем документе, относится к циклоалкильной группе, присоединенной к кислороду.

[51] Термин «циклоалкил», применяемый в настоящем документе, относится к насыщенной или ненасыщенной циклической, бициклической или мостиковой бициклической углеводородной группе из 3-12 углеродов или 3-8 углеродов, называемой в настоящем документе «(C₃-C₈)циклоалкилом», полученной из циклоалкана. Иллюстративные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклогексаны, циклогексены, циклопентаны и циклопентены. Циклоалкильные группы

могут быть замещены алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амино, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, гидроксилом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфинилом, сульфоилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Циклоалкильные группы могут быть конденсированы с другими насыщенными или ненасыщенными циклоалкильными, арильными или гетероциклильными группами.

[52] Термин «дикарбоновая кислота», применяемый в настоящем документе, относится к группе, содержащей по меньшей мере две группы карбоновых кислот, такие как насыщенные и ненасыщенные углеводородные дикарбоновые кислоты и их соли. Иллюстративные дикарбоновые кислоты включают, но не ограничиваются ими, алкилдикарбоновые кислоты. Дикарбоновые кислоты могут быть замещены алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амино, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, водородом, гидроксилом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфинилом, сульфоилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Дикарбоновые кислоты включают, но не ограничиваются ими, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, адипиновую кислоту, субериновую кислоту, себациновую кислоту, азелаиновую кислоту, малеиновую кислоту, фталевую кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, малоновую кислоту, фумаровую кислоту, (+)/(-)-яблочную кислоту, (+)/(-)-винную кислоту, изофталевую кислоту и терефталевую кислоту. Дикарбоновые кислоты также включают производные карбоновых кислот, такие как ангидриды, имиды, гидразиды (например, ангидрид янтарной кислотой и сукцинимид).

[53] Термин «сложный эфир» относится к структуре $C(O)O-$, $C(O)OR_j$, $R_kC(O)O-R_j$ или $R_kC(O)O-$, где O не связан с водородом, и R_j и R_k могут быть независимо выбраны из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амино, арила, арилалкила, циклоалкила, простого эфира, галогеналкила, гетероарила и гетероциклила. R_k может являться водородом, а R_j не может являться водородом. Сложный эфир может являться циклическим, например, атом углерода и R_j , атом кислорода и R_k или R_j и R_k могут объединяться с образованием 3-12-членного кольца. Иллюстративные сложные эфиры включают, но не ограничиваются ими, сложные алкильные эфиры, в которых по меньшей мере один из R_j и R_k представляет собой алкил, такой как $O-C(O)$ алкил, $C(O)-O$ -алкил и алкил- $C(O)-O$ -алкил. Иллюстративные сложные эфиры также включают, но не ограничиваются ими, сложные арильные или гетероарильные эфиры, в которых,

например, по меньшей мере один из R_j и R_k представляет собой гетероарильную группу, такую как пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин, такие как сложный никотинатный эфир. Иллюстративные сложные эфиры также включают, но не ограничиваются ими, обращенные сложные эфиры, имеющие структуру $R_kC(O)O-$, где кислород связан с исходной молекулой. Иллюстративные обращенные сложные эфиры включают, но не ограничиваются ими, сукцинат, D-аргининат, L-аргининат, L-лизинат и D-лизинат. Сложные эфиры также включают ангидриды карбоновых кислот и галогенангидриды кислот.

[54] Термины «галоген-» или «галоген», применяемые в настоящем документе, относятся к F, Cl, Br или I.

[55] Термин «галогеналкил», применяемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена. «Галогеналкилы» также охватывают алкенильные или алкинильные группы, замещенные одним или более атомами галогена.

[56] Термин «гетероарил», применяемый в настоящем документе, относится к моно-, бициклической или полициклической ароматической кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов, например, от 1 до 3 гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Гетероарилы могут быть замещены одним или более заместителями, включая алкокси, арилокси, алкил, алкенил, алкинил, амид, амино, арил, арилалкил, карбамат, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, нитро, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфоновую кислоту, сульфонамид и тиокетон. Гетероарилы также могут быть конденсированы с неароматическими кольцами. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, пиридазинил, пиримидил, пиразил, триазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, (1,2,3)- и (1,2,4)-триазолил, пиразинил, пиримидилил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, фурил, фенил, изоксазолил и оксазолил. Иллюстративные гетероарильные группы включают без ограничения моноциклическое ароматическое кольцо, где кольцо содержит 2—5 атомов углерода и 1—3 гетероатомов, называемых в данном документе «(C₂—C₅) гетероарил».

[57] Термины «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический», применяемые в настоящем документе, относятся к насыщенному или ненасыщенному 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членному кольцу, содержащему один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероциклы могут являться ароматическими (гетероарилами) или неароматическими. Гетероциклы могут быть замещены одним или

более заместителями, включая алкокси, арилокси, алкил, алкенил, алкинил, амид, amino, арил, арилалкил, карбамат, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, нитро, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфоновую кислоту, сульфонамид и тиокетон. Гетероциклы также включают бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклов. Иллюстративные гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, акридинил, бензимидазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, биотинил, циннолинил, дигидрофурил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротиенил, дитиазолил, фурил, гомопиперидинил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, индолил, изохинолил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пиразинил, пиразолил, пиразолинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пиримидил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, пирролинил, пирролил, хинолинил, хиноксалоил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолил, тетрагидропиранил, тетрагидрохинолил, тетразолил, тиadiaзолил, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, тиопиранил и триазолил.

[58] Термины «гидрокси» и «гидроксил», применяемые в настоящем документе, относятся к -ОН.

[59] Термин «гидроксиалкил», применяемый в настоящем документе, относится к гидроксигруппе, присоединенной к алкильной группе.

[60] Термин «гидроксиарил», применяемый в настоящем документе, относится к гидроксигруппе, присоединенной к арильной группе.

[61] Термин «кетон», применяемый в настоящем документе, относится к структуре $C(O)-R_n$ (такой как ацетил, $C(O)CH_3$) или $R_n-C(O)-R_o$. Кетон может быть присоединен к другой группе через R_n или R_o . R_n и R_o могут представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил или арил, или R_n и R_o могут объединяться с образованием 3-12-членного кольца.

[62] Термин «фенил», применяемый в настоящем документе, относится к 6-членному карбоциклическому ароматическому кольцу. Фенильная группа также может быть конденсирована с циклогексановым или циклопентановым кольцом. Фенил может быть замещен одним или более заместителями, включая алкокси, арилокси, алкил, алкенил, алкинил, амид, amino, арил, арилалкил, карбамат, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил,

гидроксил, кетон, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфоновую кислоту, сульфонамид и тиокетон.

[63] Термин «тиоалкил», применяемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, присоединенной к сере (S-алкил).

[64] «Алкильные», «алкенильные», «алкинильные», «алкокси-», «амино-» и «амидные» группы необязательно могут быть замещены, или прерваны, или разветвлены по меньшей мере одной группой, выбранной из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амино, арила, арилалкила, карбамата, карбонила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидроксила, кетона, фосфата, сульфида, сульфинила, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида, тиокетона, уреидо и N. Заместители могут быть разветвлены с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла или циклоалкила.

[65] Применяемый в настоящем документе термин «подходящее замещение необязательно замещенного заместителя» относится к группе, которая не сводит на нет синтетическую или фармацевтическую полезность соединений согласно настоящему изобретению или промежуточных соединений, применяемых для их получения. Примеры подходящих заместителей включают, но не ограничиваются ими: C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил или алкинил; C₆ арил, 5- или 6-членный гетероарил; C₃-C₇ циклоалкил; C₁-C₈ алкокси; C₆ арилокси; CN; OH; оксо; галоген, карбокси; амино, такой как NH(C₁-C₈ алкил), N(C₁-C₈ алкил)₂, NH((C₆)арил) или N((C₆)арил)₂; формил, кетоны, такие как CO(C₁-C₈ алкил), -CO((C₆ арил) сложные эфиры, такие как CO₂(C₁-C₈ алкил) и CO₂(C₆ арил). Специалист в данной области техники способен легко выбрать подходящий заместитель на основе стабильности и фармакологической и синтетической активности соединения согласно настоящему изобретению.

[66] Термин «фармацевтически приемлемая композиция», применяемый в настоящем документе, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, объединенное с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[67] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», применяемый в настоящем документе, относится к любому или всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим агентам и агентам, замедляющим всасывание, и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно из уровня техники. Композиции также могут содержать другие активные соединения, обеспечивающие вспомогательные,

дополнительные или усиленные терапевтические функции. Термин «фармацевтически приемлемая композиция», применяемый в настоящем документе, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, объединенное с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[68] Термин «фармацевтически приемлемые пролекарства», применяемый в настоящем документе, представляет пролекарства соединений согласно настоящему изобретению, которые, в рамках обоснованного медицинского суждения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, соответствуют разумному отношению польза/риск и эффективны для их предполагаемого применения, а также цвиттер-ионные формы, где это возможно, соединений формулы I или Ia. Обсуждение представлено в Higuchi *et al.*, «Prodrugs as Novel Delivery Systems», *ACS Symposium Series*, Vol. 14, и в Roche, E.B., ed. *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

[69] Термин «фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)» относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, применяемых в композициях согласно настоящему изобретению. Соединения, содержащиеся в композициях согласно настоящему изобретению, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, *т. е.* соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, в том числе без ограничения сульфат, цитрат, малат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислотный фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этиансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат и памоат (*т. е.* 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли. Соединения, содержащиеся в композициях согласно настоящему изобретению, которые содержат аминокислотный фрагмент, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, указанным выше. Соединения, содержащиеся в композициях согласно настоящему изобретению, которые являются кислотными по своей природе, способны образовывать соли присоединения основания с

различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

[70] Кроме того, если соединения, описанные в настоящем документе, получены в виде соли присоединения кислоты, свободное основание можно получать путем подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получать путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники понятны различные способы синтеза, которые можно применять для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

[71] Соединения формулы I или Ia могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Термин «стереоизомеры» при применении в настоящем документе включает все геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Указанные соединения могут быть обозначены символами «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры указанных соединений и их смеси. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Смесь энантиомеров или диастереомеров можно обозначать как «(±)» в названии, но специалисту в данной области техники понятно, что структура может обозначать хиральный центр подразумеваемым образом.

[72] Отдельные стереоизомеры соединений для применения в способах согласно настоящему изобретению можно получать синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат центры асимметрии или стереогенные центры, или путем получения рацемических смесей с последующими способами разделения, хорошо известными специалистам в данной области техники. Примеры таких способов разделения включают (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и выделение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) получение соли с применением оптически активного разделяющего агента или (3) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Стереоизомерные смеси также можно

разделять на их составные стереоизомеры при помощи хорошо известных способов, таких как хиральная газовая хроматография, хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде комплекса хиральной соли или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоизомеры также можно получать из стереомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов при помощи хорошо известных способов асимметричного синтеза.

[73] Соединения формулы I или Ia также могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение охватывает различные геометрические изомеры и их смеси, получаемые в результате расположения заместителей вокруг двойной связи углерод-углерод или расположения заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг двойной связи углерод-углерод обозначают как находящиеся в конфигурации «Z» или «E», где термины «Z» и «E» применяют в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры, на которых представлены двойные связи, охватывают как E-изомеры, так и Z-изомеры.

[74] Альтернативно, заместители вокруг двойной связи углерод-углерод можно называть «цис-» или «транс-», где «цис-» представляет заместители, находящиеся на одной и той же стороне относительно двойной связи, а «транс-» представляет заместители, находящиеся на противоположных сторонах относительно двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца обозначают как «цис-» или «транс-». Термин «цис-» представляет заместители, расположенные на одной и той же стороне относительно плоскости кольца, а термин «транс-» представляет заместители, расположенные на противоположных сторонах относительно плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной и той же, так и на противоположных сторонах относительно плоскости кольца, обозначают как «цис-/транс-».

[75] Соединения формулы I или Ia, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров, и обе таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения, даже если изображена только одна таутомерная структура.

[76] Применяемый в настоящем документе термин «ингибитор SGLT2» относится к веществу, такому как низкомолекулярное органическое химическое соединение (≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (*например*, растворимый пептид), белок (*например*, антитело), нуклеиновая кислота (*например*, мРНК) или конъюгат, объединяющий любые два или более указанных выше соединений, которое обладает активностью ингибирования натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2). Неограничивающие примеры ингибиторов SGLT2 включают эмпаглифлозин,

канаглифлозин, дапаглифлозин, ремоглифлозин, ипраглифлозин, НМ41322, бексаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин, лузеоглифлозин, тофоглифлозин или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.

Дополнительные примеры ингибиторов SGLT2 описаны в документах №№ WO01/027128, WO04/013118, WO04/080990, EP1852439A1, WO01/27128, WO03/099836, WO2005/092877, WO2006/034489, WO2006/064033, WO2006/117359, WO2006/117360, WO2007/025943, WO2007/028814, WO2007/031548, WO2007/093610, WO2007/128749, WO2008/049923, WO2008/055870 и WO2008/055940, каждый из которых включен в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

[77] Применяемый в настоящем документе термин «излечение» или «лечение» относится к облегчению заболевания, или нарушения, или по меньшей мере одного их выраженного симптома. В другом варианте реализации термин «излечение» или «лечение» относится к облегчению по меньшей мере одного измеримого физического параметра, необязательно заметного для пациента. В другом варианте реализации термин «излечение» или «лечение» относится к снижению прогрессирования заболевания или нарушения, либо физически, *например*, путем стабилизации выраженного симптома, либо физиологически, *например*, путем стабилизации физического параметра, либо при помощи обоих указанных способов. В другом варианте реализации термин «излечение» или «лечение» относится к задержке возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения. Например, лечение нарушения, связанного с холестерином, может включать снижение уровней холестерина в крови.

[78] Применяемый в настоящем документе термин «предотвращение» или «профилактика» относится к снижению риска приобретения указанного заболевания или нарушения или симптома указанного заболевания или нарушения.

[79] Применяемый в настоящем документе термин «заболевание или нарушение, связанные с сахарным диабетом» относится к осложнению сахарного диабета 2 типа и/или сопутствующему заболеванию при сахарном диабете 2 типа, при этом субъект, страдающий от него, характеризуется значением рСКФ, определяемым по уровням креатинина в крови или сыворотке, возрасту, размеру тела и полу, <60 мл/мин/1,73 м² \pm 10% (*m.e.* 54-66 мл/мин/1,73 м²), если или когда его рассчитывают. Неограничивающие примеры заболевания или нарушения, связанных с сахарным диабетом, как определено в настоящем документе, представляют собой диабетическую нефропатию, хроническую болезнь почек, которая представляет собой сопутствующее заболевание при сахарном диабете 2 типа, и их комбинацию.

[80] Применяемый в настоящем документе термин «болезнь почек или связанное с ней нарушение» относится к болезни почек, связанной со сниженной рСКФ. В некоторых вариантах реализации болезнь почек или связанное с ней нарушение также связаны с сахарным диабетом (сахарный диабет 2 типа) или с заболеванием или нарушением, связанными с сахарным диабетом. Неограничивающие примеры болезни почек, связанной со сниженной рСКФ, включают хроническую болезнь почек, нефропатию (*например*, нефропатию С1а, нефропатию, связанную с комбинированной антиретровирусной терапией (кАРТ), оксалатную нефропатию), острую почечную недостаточность или острое поражение почек, синдром Альпорта, гломерулопатию (*например*, С3-гломерулопатию, С3-гломерулопатию с моноклональной гаммапатией, С4-гломерулопатию), кардиоренальный синдром, болезнь Шарко-Мари-Тута с гломерулопатией, врожденный нефротический синдром, застойную почечную недостаточность, коронавирус (COVID-19), связанный с почечной недостаточностью и болезнью почек, болезни Фабри, диабетическую болезнь почек, клубочковые заболевания, глюкозурию, гемолитико-уремический синдром (ГУС), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), гиперкальциемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, камни в почках, нефролитиаз, волчаночную болезнь почек, волчаночный нефрит, болезнь почек, связанную со злокачественным новообразованием, злокачественную гипертензию, синдром Марфана и болезнь почек, поликистозную болезнь почек, протеинурию (белок в моче), стеноз почечной артерии, почечную остеодистрофию, болезнь почек после трансплантации гемопоэтических клеток, болезнь почек, связанную с трансплантацией стволовых клеток, и уремию.

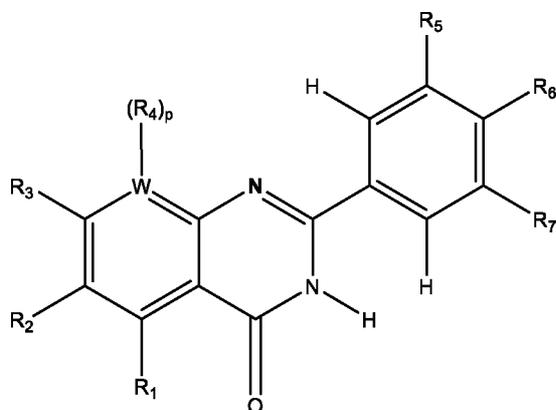
[81] Применяемый в настоящем документе термин «хроническая болезнь почек» относится к постепенной потере функции почек, которая представляет собой способностью почек отфильтровывать продукты обмена и избыток жидкости из крови для выделения с мочой.

[82] Применяемый в настоящем документе термин «функция почек» относится к функции почек, измеряемой по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и/или наклону кривой рСКФ. Улучшение функции почек означает увеличение рСКФ и/или увеличение наклона кривой рСКФ.

Иллюстративные варианты реализации

[83] В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ улучшения функции почек или способ лечения и/или предотвращения, включая замедление прогрессирования, болезни, связанной с почками, или связанного с ней

нарушения, что определяют по повышению расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2) и соединения формулы I:



формулу I

или ее стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:

каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила, amino, галогена и водорода;

R_2 выбран из алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, amino, галогена и водорода;

каждый из R_5 и R_7 независимо выбран из алкила, алкокси, amino, галогена и водорода;

R_6 выбран из amino, амида, алкила, водорода, гидроксила, пиперазинила и алкокси;

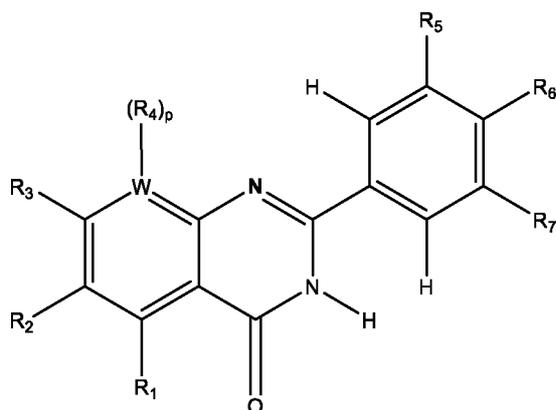
W выбран из C и N, где:

если W представляет собой N, то p равняется 0 или 1, и

если W представляет собой C, то p равняется 1; и

для W-(R_4)_p, W представляет собой C, p равняется 1, и R_4 представляет собой H, или W представляет собой N, и p равняется 0.

[84] В одном варианте реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



формулы Ia

или ее стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:

каждый из R₁ и R₃ независимо выбран из алкокси, алкила и водорода;

R₂ выбран из алкокси, алкила и водорода;

каждый из R₅ и R₇ независимо выбран из алкила, алкокси, амина, галогена и водорода;

R₆ выбран из алкила, гидроксила и алкокси;

W выбран из C и N, где:

если W представляет собой N, то p равняется 0 или 1, и

если W представляет собой C, то p равняется 1; и

для W-(R₄)_p, W представляет собой C, p равняется 1, и R₄ представляет собой H, или W представляет собой N, и p равняется 0.

[85] В одном варианте реализации соединение формулы I или Ia представляет собой 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208 или RVX000222) или его фармацевтически приемлемую соль.

[86] В одном варианте реализации способ включает введение субъекту суточной дозы 100-300 мг 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

[87] В одном варианте реализации способ включает введение субъекту суточной дозы 200 мг 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

[88] В одном варианте реализации ингибитор SGLT2 выбран из эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина, бексаглифлозина, эртуглифлозина, сотаглифлозина, лузеоглифлозина, тофоглифлозина или HM41322.

[89] В одном варианте реализации ингибитор SGLT2 выбран из эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина.

[90] В одном варианте реализации соединение формулы I или Ia вводят одновременно с ингибитором SGLT2 в виде отдельных композиций.

[91] В одном варианте реализации соединение формулы I или Ia вводят с ингибитором SGLT2 в виде единой композиции.

[92] В одном варианте реализации субъект представляет собой человека.

[93] В одном варианте реализации субъект представляет собой человека, получающего терапию статинами. В одном варианте реализации субъект представляет собой человека, получающего высокоинтенсивную терапию статинами или терапию статинами в максимально переносимой дозе. В одном варианте реализации высокоинтенсивное лечение или терапия статинами относится к суточной дозе, составляющей по меньшей мере 20 мг, или по меньшей мере 40 мг, или 20-80 мг, или 20-40 мг, или 40-80 мг. В одном варианте реализации лечение или терапия статинами в максимально переносимой дозе относится к суточной дозе, составляющей по меньшей мере 40 мг, или 40 мг-80 мг, или 80 мг. В одном варианте реализации субъект получает терапию розувастатином. В одном варианте реализации субъект получает терапию аторвастатином.

[94] В одном варианте реализации субъект представляет собой человека с сахарным диабетом 2 типа или хронической болезнью почек. В одном варианте реализации субъект представляет собой человека с низким уровнем холестерина ЛПВП (ниже 40 мг/дл для мужчин и ниже 45 мг/дл для женщин) и недавним острым коронарным синдромом (ОКС) (предшествующие 7-90 дней).

[95] В одном варианте реализации болезнь почек или связанное с ней нарушение представляют собой болезнь почек, связанную со сниженной рСКФ, например, у субъекта с сахарным диабетом 2 типа или хронической болезнью почек.

[96] В одном варианте реализации болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, связана с сахарным диабетом 2 типа или болезнью или нарушением, связанными с сахарным диабетом.

[97] В одном варианте реализации болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой нефропатию. В одном варианте реализации болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой диабетическую нефропатию.

[98] В одном варианте реализации болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой хроническую болезнь почек. В одном варианте реализации хроническая болезнь почек представляет собой сопутствующее заболевание при сахарном диабете 2 типа.

[99] В одном варианте реализации способ обеспечивает улучшение функции почек, определяемое по увеличению наклона кривой рСКФ, например, у субъекта с сахарным диабетом 2 типа или хронической болезнью почек.

[100] В одном варианте реализации способ обеспечивает замедление снижения функции почек, определяемое по увеличению наклона кривой рСКФ, например, у субъекта с сахарным диабетом 2 типа или хронической болезнью почек.

[101] В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ улучшения функции почек путем повышения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2) и соединения формулы I или формулы Ia или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, как определено выше. В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2) и соединения формулы I или формулы Ia или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, как определено выше. В одном варианте реализации способ улучшения функции почек или способ повышения рСКФ обеспечивает лечение и/или предотвращения болезни почек или связанного с ней нарушения. Иллюстративные варианты реализации способа улучшения функции почек или способа повышения рСКФ, такие как конкретные соединения формулы I или Ia или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты; конкретные суточные дозы соединений формулы I или Ia или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или гидратов; конкретные ингибиторы SGLT2; способ введения соединений формулы I или Ia или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или гидратов и ингибитора SGLT2 (*m.e.* одновременно, последовательно, в виде отдельных композиций или в виде единой композиции); параметры субъекта, субпопуляции субъектов и конкретные заболевания и нарушения, связанные с сахарным диабетом, описаны в любом одном или более иллюстративных вариантах реализации выше.

Ссылки

1. Levey, A. S. and Inker, L. A. (2016). GFR as the «Gold Standard»: Estimated, Measured, and True. *Am J Kidney Dis*, (1), 9-12.
2. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 11(7), e0158765.
3. Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., et al. (2020). GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 395, 709–733.
4. Bailey, R. A., Wang, Y., Zhu, V., and Rupnow, M. FT. (2014). Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes*, 7: 415.
5. Zelnick, L. R., Weiss, N. S., Kestenbaum, B. R., et al. (2017). Diabetes and CKD in the United States Population, 2009-2014. *CJASN*, 12 (12) 1984-1990
6. Cressman, M., Ennis, J. L., Goldstein, B. J. et al. (2018). CKD Prevalence and Risk Are Higher in Adults with Type 2 vs. Type 1 Diabetes-An Assessment of 1.5 Million Patients Recently Evaluated in U.S. Clinical Practices. *Diabetes*, 67(Supplement 1)
7. Kassebaum, N. J., Arora, M., Barber, R. M., et al. (2016). GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1603–58.
8. Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., et al. (2016). GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1459–544.
9. Levey, A. S., Gansevoort, R. T., Coresh, J., et al. (2020). Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*, 75(1), 84-104.
10. Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77-82.
11. Vithian, K. and Hurel, S. (2010). Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond)*, 10(5), 505–509.

12. Beckman, J. A. and Creager, M. A. (2016). Vascular Complications of Diabetes. *Circulation Research*, 118, 1771–1785.
13. Rangel, E. B, Rodrigues, C. O., and de Sa, J. R. (2019). Micro- and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Preclinical and Clinical Studies. *J Diabetes Res*, 2019, 2161085.
14. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-2128.
15. Neal B., Perkovic V., Mahaffey, K. W., et al. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377(7), 644-657.
16. Perkovic, V., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., et al. (2018). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(9), 691-704.
17. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., et al. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 380(24), 2295-2306.
18. Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M. P., et al. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-357.
19. Wanner, C., Inzucchi, S. E. , Lachin, J. M., et al. (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 375, 323-334.
20. Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A., et al. (2019). Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(8), 606-617.
21. Davidson, J. A. (2019). SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med*, 131(4), 251-260.
22. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., et al. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 383(15), 1436-1446.
23. Chen, L. F., Williams, S. A., Mu, Y., Nakano, H., Duerr, J. M., Buckbinder, L., & Greene, W. C. (2005). NF-kappaB RelA phosphorylation regulates RelA acetylation. *Molecular and cellular biology*, 25(18), 7966-7975.
24. Villagra, A., Sotomayor, E. M., & Seto, E. (2010). Histone deacetylases and the immunological network: implications in cancer and inflammation. *Oncogene*, 29(2), 157-173.
25. Bayarsaihan D. (2011). Epigenetic mechanisms in inflammation. *Journal of dental research*, 90(1), 9-17.

26. Huang, B., Yang, X. D., Zhou, M. M., Ozato, K., & Chen, L. F. (2009). Brd4 coactivates transcriptional activation of NF-kappaB via specific binding to acetylated RelA. *Molecular and cellular biology*, 29(5), 1375-1387.
27. Brown, J. D., Lin, C. Y., Duan, Q., Griffin, G., Federation, A., Paranal, R. M., Bair, S., Newton, G., Lichtman, A., Kung, A., Yang, T., Wang, H., Luscinskas, F. W., Croce, K., Bradner, J. E., & Plutzky, J. (2014). NF-κB directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis. *Molecular cell*, 56(2), 219-231.
28. Das, S., Senapati, P., Chen, Z., et al. (2017). Regulation of angiotensin II actions by enhancers and super-enhancers in vascular smooth muscle cells. *Nat Commun* 8, 1467 (2017).
29. Kulikowski, E., Halliday, C., Lebioda, K., et al. (2017). Effects of Apabetalone (RVX-208) on Serum Albumin in Subjects with CVD, Diabetes and Chronic Kidney Disease; A Post-Hoc Analysis of the ASSURE and SUSTAIN Clinical Trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(Supplement 3), iii264-iii278.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Клинические исследования

[102] В недавно завершеном клиническом испытании 3 фазы (BETonMACE; NCT02586155) оценивали влияние апабеталона (RVX-208) на MACE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем холестерина ЛПВП (ниже 40 мг/дл для мужчин и ниже 45 мг/дл для женщин) и недавним острым коронарным синдромом (ОКС) (предшествующие 7-90 дней). Все пациенты получали высокоинтенсивную терапию статинами или терапию статинами в максимально переносимой дозе, которая составляла 20-40 мг в день или максимальную суточную дозу 40 мг для розувастатина или 40-80 мг в день или максимальную суточную дозу 80 мг для аторвастатина.

[103] Пациентов (n = 2425) с ОКС в предшествующие 7-90 дней с сахарным диабетом 2-го типа и низким уровнем холестерина ЛПВП (≤ 40 мг/дл для мужчин, ≤ 45 мг/дл для женщин), получавших интенсивную терапию аторвастатином или розувастатином или терапию аторвастатином или розувастатином в максимально переносимой дозе, распределяли при помощи двойного слепого метода для получения 100 мг апабеталона перорально два раза в день или соответствующего плацебо. Исходные характеристики включали женский пол (25%), инфаркт миокарда в качестве индексного события ОКС (74%), коронарную реваскуляризацию для индексного события ОКС (76%), лечение при помощи двойной антитромбоцитарной терапии (87%) и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (91%), медианное значение холестерина ЛПНП, составляющее

65 мг на децилитр, и медианное значение HbA1c, составляющее 7,3%. Первичным показателем эффективности являлось время до первого случая сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта. В исследовании задействовали 2425 пациентов, и популяция для оценки MACE состояла из 2418 пациентов.

Пример 2: Апостериорный анализ

[104] В клиническом исследовании BETonMACE в общей сложности N = 298 пациентов (N = 150 в группе, получавшей лечение RVX-208, и N = 148 в группе, получавшей плацебо) получали ингибитор SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин или канаглифлозин) в дополнение к RVX-208 с указанной терапией статинами (аторвастатин и розувастатин) и другим способам лечения, определенным в рекомендациях. В частности, в общей сложности 150 пациентов получали как RVX-208, так и ингибитор SGLT2; в общей сложности 148 получали ингибитор SGLT2, но не получали RVX-208; в общей сложности 1062 получали RVX-208, но не получали ингибитор SGLT2; в общей сложности 1058 не получали ни RVX-208, ни ингибитор SGLT2.

[105] Пациентов, которых распределяли случайным образом и которые получали по меньшей мере одну дозу лечения SGLT2 при активном приеме исследуемого лекарственного средства (RVX-208 или плацебо), считали пациентами, получающими комбинацию лечения SGLT2 либо с RVX-208, либо с плацебо. Пациентов, получавших более одной терапии лекарственными средствами класса ингибиторов SGLT2, учитывали только один раз зависимости от того, какую терапию лекарственным средством пациенты продолжали получать в конце лечения исследуемым лекарственным средством (RVX-208 или плацебо). В случаях, когда пациенты получали более одной терапии лекарственными средствами класса ингибиторов SGLT2 в конце лечения исследуемым лекарственным средством, учитывали ту терапию ингибитором SGLT2, которую получали более продолжительное время.

[106] Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывали в центральной лаборатории с применением значений уровней креатинина в сыворотке и формулы Кокрофта-Голта. Сыворотку для определения уровней креатинина собирали в рамках биохимического анализа крови в следующие временные точки: исходный уровень, неделя 24, неделя 52, неделя 76, неделя 100 и последний визит в ходе лечения (LVT). Для формулы Кокрофта-Голта требуются данные по возрасту, полу и массе индивидуума. Временная точка последнего визита в ходе лечения (LVT) представляла собой наибольшую продолжительность воздействия исследуемого лекарственного средства у пациентов, получающих RVX-208 или плацебо с ингибиторами SGLT2 и без них, и

являлась предметом указанного анализа. Медианное время до достижения LVT (и воздействия исследуемого лекарственного средства) у пациентов с измерениями рСКФ, соответствующими исходному уровню и LVT, которым вводили ингибитор SGLT2 (N = 298), составляло 742 дня (2,03 года). У пациентов, получавших ингибитор SGLT2 и RVX-208 (N = 150), медианное время до достижения LVT составляло 748 дней (2,05 года), и у пациентов, получавших ингибитор SGLT2 и плацебо (N = 148), медианное время до достижения LVT составляло 734 дня (2,01 года). Не наблюдали статистических различий между продолжительностью воздействия исследуемого лекарственного средства, что свидетельствовало о равновесии между различными группами, получавшими лечение. Во временной точке, соответствующей LVT, в общей сложности у N = 121 пациента в группе, получавшей лечение апабеталоном, и у N = 122 пациентов в группе, получавшей плацебо, измеряли значения рСКФ.

[107] Изменение рСКФ в популяции пациентов, получавших комбинацию ингибитора SGLT2 в дополнение к RVX-208, комбинацию ингибитора SGLT2 в дополнение к плацебо и RVX-208 без ингибитора SGLT2, оценивали от исходного уровня до LVT.

[108] У пациентов, получавших ингибитор SGLT2 в дополнение к RVX-208 (N = 150), медианный возраст составлял 58 лет, 16% были женщинами, 92% относились к европеоидной расе, средняя продолжительность сахарного диабета составляла 9,9 лет, средний ИМТ составлял 30,3 кг/м², и исходная рСКФ составляла 114 мл/мин.

[109] У пациентов, получавших ингибитор SGLT2 в дополнение к плацебо (N = 148), медианный возраст составлял 59 лет, 18% были женщинами, 89% относились к европеоидной расе, средняя продолжительность сахарного диабета составляла 10,6 лет, средний ИМТ составлял 30,2 кг/м², и исходная рСКФ составляла 109 мл/мин.

[110] Ни по одному из указанных параметров не наблюдали статистических различий, что свидетельствовало о равновесии между группами, получающими лечение.

Изменение рСКФ

[111] На каждой из фигур 1-2 представлено сравнение медианного изменения рСКФ от исходного уровня до последнего визита в ходе лечения (LVT) между двумя группами пациентов, тестовой группой и контрольной группой, которые описывали следующим образом:

[112] Пациенты, получавшие лечение ингибитором SGLT2 и RVX-208 (тест), и пациенты, получавшие лечение только ингибитором SGLT2 и получавшие плацебо (контроль) (фигура 1); и

[113] Пациенты, получавшие лечение RVX-208 и ингибитором SGLT2 (тест), и пациенты, получавшие лечение только RVX-208 (контроль) (фигура 2).

[114] На фигуре 1, где пациенты получали лечение ингибиторами SGLT2 и получали либо RVX-208, либо плацебо, эффект совместного введения RVX-208 и ингибиторов SGLT2, определяемый количественно на основе изменения уровней рСКФ по сравнению с исходным уровнем, демонстрировал значимое увеличение рСКФ по сравнению с плацебо и ингибиторами SGLT2 при LVT, с медианным значением разницы между группами лечения, равняющимся $+7,4$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p = 0,05$, Манн-Уитни), и средним значением разницы между группами лечения, равняющимся $+3,0$ мл/мин/ $1,73$ м² (ANOVA 95% ДИ, от $-2,1$ до $8,1$) ($p = 0,24$, ANOVA; $p = 0,05$, Rank-ANOVA).

[115] В частности, RVX-208 в комбинации с ингибиторами SGLT2 демонстрировал рСКФ от медианного значения 114 мл/мин на исходном уровне до медианного значения 120 мл/мин при последнем визите в ходе лечения (LVT). Среднее изменение от исходного уровня до LVT в указанной группе, получавшей комбинированную терапию, составляло $+2,7$ мл/мин/ $1,73$ м² (фигура 4); медианное изменение от исходного уровня до LVT составляло $+2,9$ мл/мин/ $1,73$ м² (фигура 3). Для сравнения, в группе, получавшей монотерапию ингибитором SGLT2, медианное значение рСКФ составляло 109 мл/мин на исходном уровне, и медианное значение рСКФ составляло 110 мл/мин при LVT. Среднее изменение от исходного уровня до LVT в указанной группе составляло $-0,3$ мл/мин/ $1,73$ м² (фигура 4); медианное изменение от исходного уровня до LVT составляло $-4,5$ мл/мин/ $1,73$ м² (фигура 3).

[116] На фигуре 2, где пациенты получали лечение комбинацией RVX-208 и ингибитора SGLT2 или только RVX-208, эффект совместного введения RVX-208 и ингибиторов SGLT2, определяемый количественно на основе изменения уровней рСКФ по сравнению с исходным уровнем, демонстрировал значимое увеличение рСКФ по сравнению с RVX-208 без ингибиторов SGLT2 при LVT, с медианным значением разницы между группами лечения, равняющимся $+6,1$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p = 0,0003$, Манн-Уитни), и средним значением разницы между группами лечения, равняющимся $6,0$ мл/мин/ $1,73$ м² (ANOVA 95% ДИ, от $2,3$ до $9,7$) ($p = 0,002$, ANOVA; $p = 0,002$, Rank-ANOVA).

[117] В частности, в группе, получавшей монотерапию RVX-208, медианное значение рСКФ составляло 97 мл/мин на исходном уровне, и медианное значение рСКФ составляло 96 мл/мин при последнем визите в ходе лечения (LVT). Среднее изменение рСКФ от исходного уровня до LVT в указанной группе составляло $-3,3$ мл/мин/ $1,73$ м² (фигура 4); медианное изменение от исходного уровня до LVT составляло $-3,2$

мл/мин/1,73 м² (фигура 3). Статистические параметры комбинированной терапии RVX-208 и ингибитором SGLT2, являлись такими, как описано выше.

[118] В заключение, результаты, представленные на фигурах 1-4, указывают на то, что монотерапия RVX-208 не способна увеличивать медианное или среднее значение уровней рСКФ у пациентов с СД2Т и недавним ОКС. Что касается монотерапии SGLT2, хотя монотерапия по-видимому оказывала незначительный эффект, выражающийся в увеличении медианного значения рСКФ от исходного уровня до LVT (*т.е.* от 109 мл/мин до 110 мл/мин), средние и медианные значения изменения не демонстрировали какого-либо увеличения (*т.е.* -0,3 мл/мин/1,73 м² и 4,5 мл/мин/1,73 м², соответственно). Таким образом, было неожиданно, что комбинированная терапия RVX-208 и ингибитором SGLT2 приводила к статистически значимым повышением, как медианных, так и средних изменений HbA1c, а также медианных уровней рСКФ от исходного уровня до LVT в той же популяции пациентов.

Изменение наклона кривой рСКФ

[119] Скорость изменения рСКФ (наклон кривой рСКФ) от исходного уровня до LVT в популяции пациентов, получавших комбинацию ингибитора SGLT2 в дополнение к RVX-208, комбинацию ингибитора SGLT2 в дополнение к плацебо и RVX-208 без ингибитора SGLT2, оценивали от исходного уровня до LVT. Наклон кривой рСКФ для каждого пациента рассчитывали с применением разности между измерениями рСКФ от исходного уровня до LVT, деленной на количество дней лечения, определенное как разность даты LVT и даты исходного уровня + 1.

[120] На каждой из фигур 5-6 представлено сравнение медианной скорости изменения рСКФ (наклона кривой рСКФ) от исходного уровня до последнего визита в ходе лечения (LVT) между теми же двумя группами пациентов, которые описаны выше для фигур 1-2.

[121] На фигуре 5, где пациенты получали лечение ингибиторами SGLT2 и получали либо RVX-208, либо плацебо, эффект совместного введения RVX-208 и ингибиторов SGLT2, определяемый количественно на основе скорости изменения рСКФ по сравнению с исходным уровнем, демонстрировал значимое улучшение по сравнению с плацебо и ингибиторами SGLT2 при LVT с увеличением медианного наклона кривой рСКФ на 0,010 ($p = 0,04$, Манн-Уитни) в течение медианного воздействия исследуемого лекарственного средства, составлявшего 748 дней (2,05 года). Для сравнения, монотерапия SGLT2 не демонстрировала способности увеличивать наклон кривой рСКФ, при этом медианный наклон кривой рСКФ от исходного уровня до LVT составлял -0,006 в течение

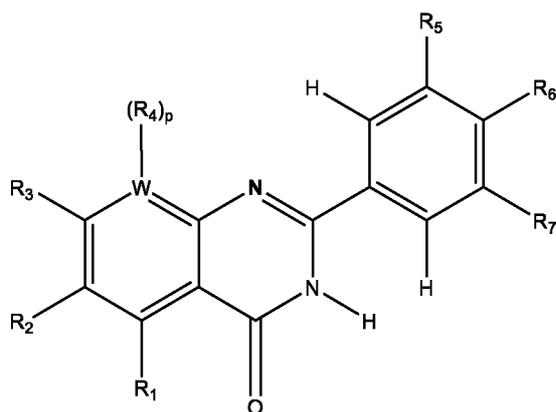
медианного воздействия исследуемого лекарственного средства, составившего 734 дня (2,01 года).

[122] На фигуре 6, где пациенты получали лечение комбинацией RVX-208 и ингибитора SGLT2 или только RVX-208, эффект совместного введения RVX-208 и ингибиторов SGLT2, определяемый количественно на основе скорости изменения рСКФ по сравнению с исходным уровнем, также демонстрировал значимое улучшение по сравнению с RVX-208 без ингибиторов SGLT2 при LVT с разностью медианного наклона кривой рСКФ, равняющейся 0,008 ($p = 0,002$, Манн-Уитни). Для сравнения, монотерапия RVX208 не демонстрировала способности увеличивать наклон кривой рСКФ, при этом медианный наклон кривой рСКФ от исходного уровня до LVT составлял -0,004 в течение медианного воздействия исследуемого лекарственного средства, составившего 785 дней (2,15 года).

[123] В заключение, ни монотерапия RVX-208, ни монотерапия SGLT2 не демонстрировали способности увеличивать медианный наклон кривой рСКФ у пациентов с СД2Т и недавним ОКС. Таким образом, было неожиданно, что комбинированная терапия RVX-208 и ингибитором SGLT2 приводила к какому-либо увеличению медианного наклона кривой рСКФ, не говоря уже об увеличении, которое является статистически значимым, в той же популяции пациентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или предотвращения болезни почек или связанного с ней нарушения, что определяют по повышению расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 типа (SGLT2) и соединения формулы I:



формула I

или ее стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где:

каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила, amino, галогена и водорода;

R_2 выбран из алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, amino, галогена и водорода;

каждый из R_5 и R_7 независимо выбран из алкила, алкокси, amino, галогена и водорода;

R_6 выбран из amino, амида, алкила, водорода, гидроксила, пиперазинила и алкокси;

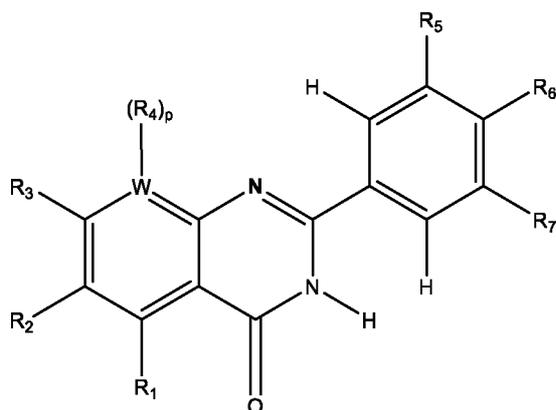
W выбран из C и N, где:

если W представляет собой N, то p равняется 0 или 1, и

если W представляет собой C, то p равняется 1; и

для W-(R_4)_p, W представляет собой C, p равняется 1, и R_4 представляет собой H, или W представляет собой N, и p равняется 0.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



формула Ia

или ее стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата,
каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила и водорода;

R_2 выбран из алкокси, алкила и водорода;

каждый из R_5 и R_7 независимо выбран из алкила, алкокси, амино, галогена и водорода;

R_6 выбран из алкила, гидроксила и алкокси;

W выбран из C и N, где:

если W представляет собой N, то p равняется 0 или 1, и

если W представляет собой C, то p равняется 1; и

для W-(R_4)_p, W представляет собой C, p равняется 1, и R_4 представляет собой H,
или W представляет собой N, и p равняется 0.

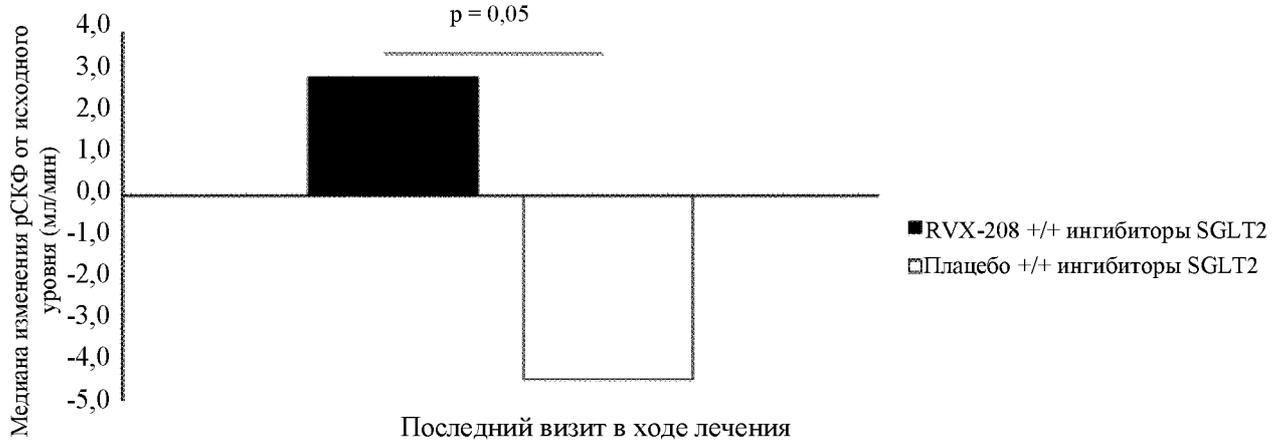
3. Способ по п. 1 или п. 2, где соединение формулы I или Ia представляет собой 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (RVX-208; RVX000222) или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по любому из пп. 1-3, включающий введение субъекту суточной дозы 100-300 мг 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п. 4, включающий введение субъекту суточной дозы 200 мг 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

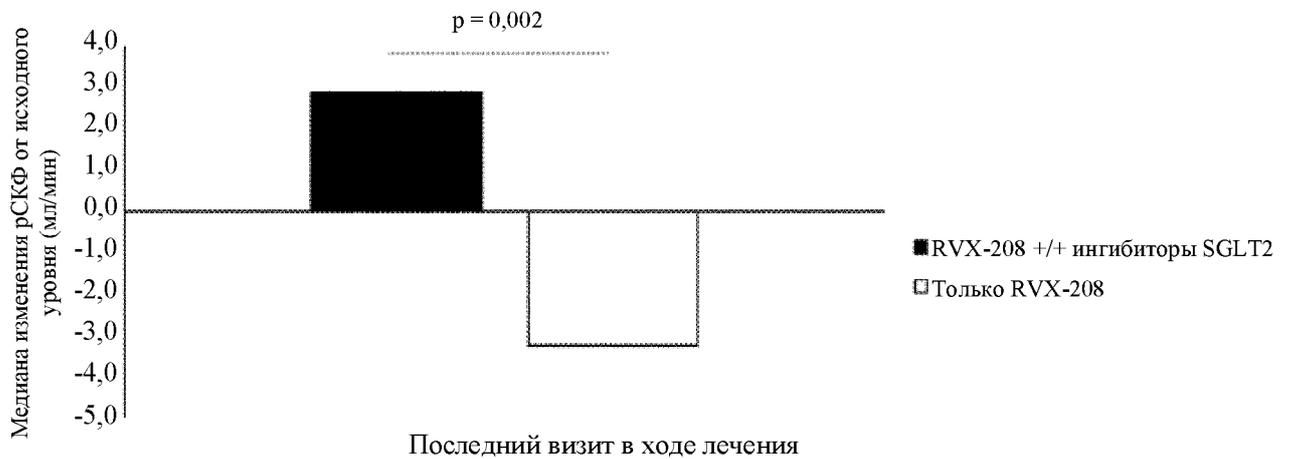
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что указанный ингибитор SGLT2 выбран из эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина, бексаглифлозина, эртуглифлозина, сотаглифлозина, лузеоглифлозина, тофоглифлозина или НМ41322.
7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный ингибитор SGLT2 выбран из эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I вводят одновременно с ингибитором SGLT2 в виде отдельных композиций.
9. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I вводят с ингибитором SGLT2 в виде единой композиции.
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.
11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека с сахарным диабетом 2 типа или хронической болезнью почек.
12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека, получающего терапию статинами.
13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека с низким уровнем холестерина ЛПВП (ниже 40 мг/дл для мужчин и ниже 45 мг/дл для женщин) и недавним острым коронарным синдромом (ОКС) (предшествующие 7-90 дней).
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что указанная болезнь почек или связанное с ней нарушение представляют собой болезнь почек, связанную со сниженной рСКФ.
15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанная болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, также связана с сахарным диабетом 2 типа или болезнью или нарушением, связанными с сахарным диабетом.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что указанная болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой нефропатию.
17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что указанная болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой диабетическую нефропатию.
18. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что указанная болезнь почек, связанная со сниженной рСКФ, представляет собой хроническую болезнь почек.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанная хроническая болезнь почек представляет собой сопутствующее заболевание при сахарном диабете 2 типа.
20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что указанное лечение и/или предотвращение включает улучшение функции почек, определяемое по увеличению наклона кривой рСКФ.
21. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что указанное лечение и/или предотвращение включает замедление снижения функции почек, определяемое по увеличению наклона кривой рСКФ.



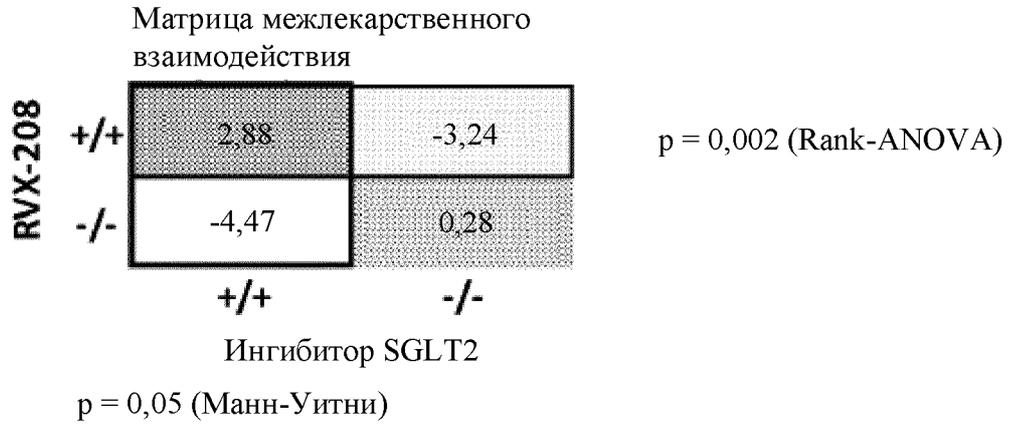
р-значение, рассчитанное с применением критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных, Пациенты, получавшие лечение RVX-208 и ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо и ингибиторы SGLT2

Фигура 1



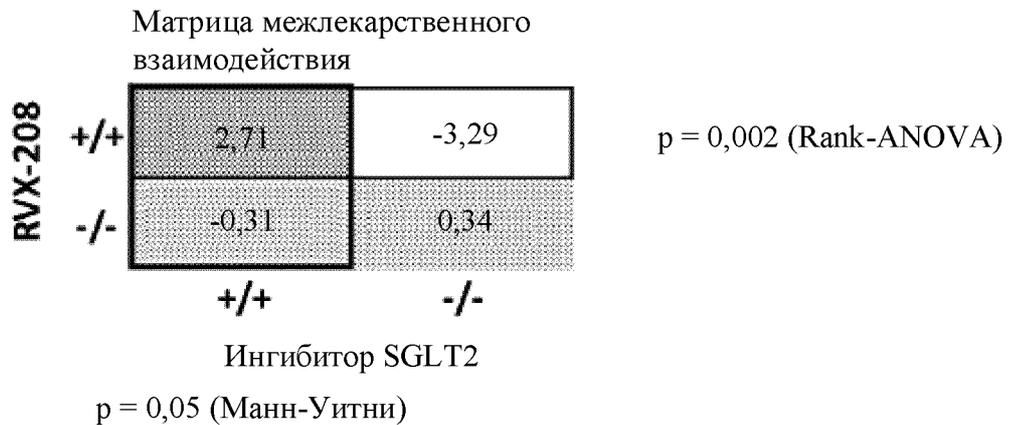
р-значение, рассчитанное при помощи непараметрического критерия рангового дисперсионного анализа (ANOVA) с применением группы лечения в качестве фактора, Пациенты, получавшие лечение RVX-208 и ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию RVX-208

Фигура 2



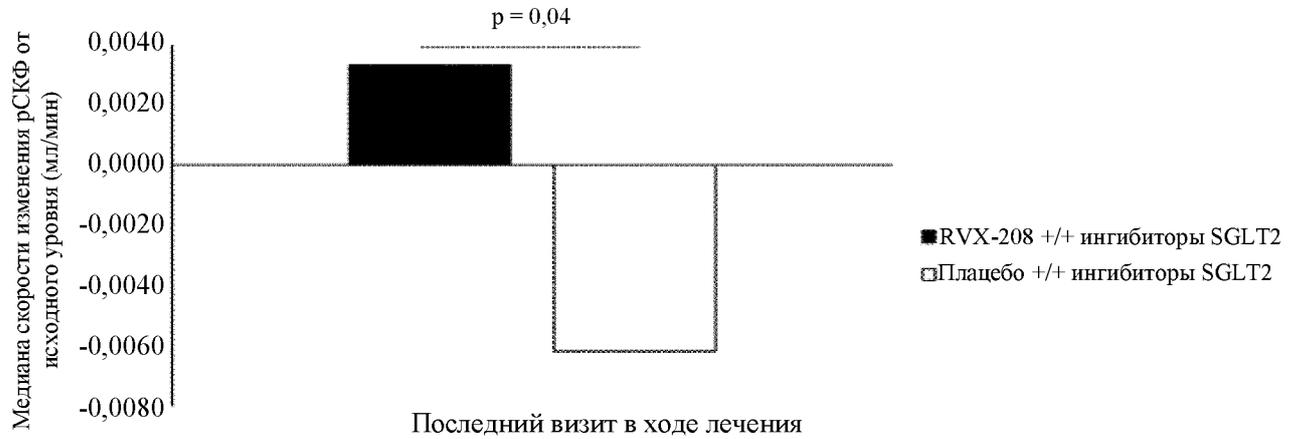
Медиана изменения рСКФ от исходного уровня до LVT (мл/мин)

Фигура 3



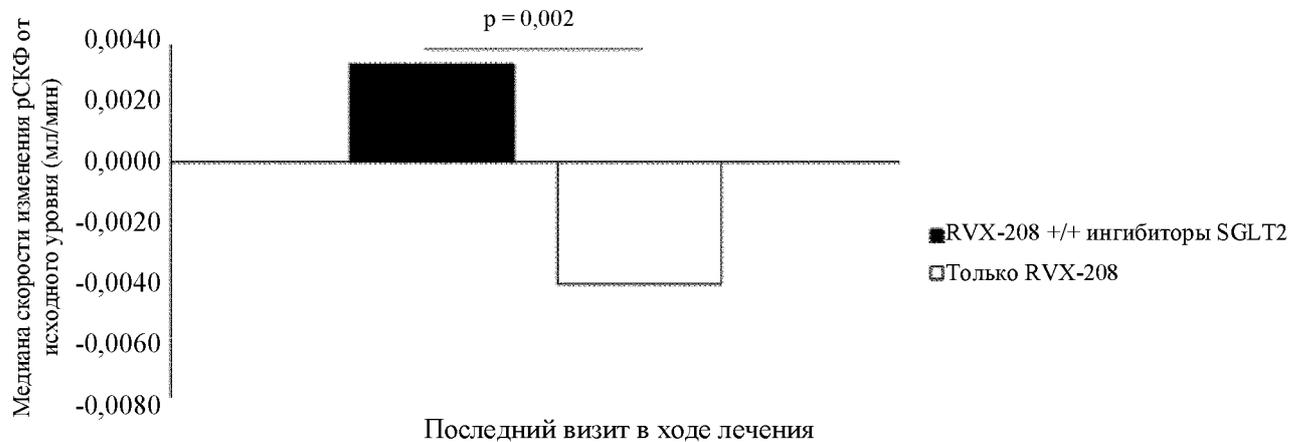
Среднее изменение рСКФ от исходного уровня до LVT
(мл/мин)

Фигура 4



p-значение, рассчитанное с применением критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных, Пациенты, получавшие лечение RVX-208 и ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо и ингибиторы SGLT2

Фигура 5



p-значение, рассчитанное при помощи непараметрического критерия рангового дисперсионного анализа (ANOVA) с применением группы лечения в качестве фактора, Пациенты, получавшие лечение RVX-208 и ингибиторами SGLT2, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию RVX-208

Фигура 6